

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

## PATENTSCHRIFT



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 913 A5

Ertelt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983

in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 207/34  
A 61 K 31/40

## DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 338 218 2

(22) 17.11.89

(44) 19.03.92

(71) siehe (73)

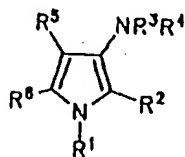
(72) Liebscher, Jürgen, Doz. Dr. sc. nat. Dipl.-Gwl., DE; Knoll, Alexander, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., SU; Ushma-  
jow, Alexoj, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., SU; Rolfs, Andreas, Dipl.-Laborm.-Chem., DE; Lohmann, Dieter, Dr.  
rer. nat. Dipl.-Chem., DE; Faust, Gottfried, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE; Morgenstern, Evoline, Dr. rer. nat.  
Dipl.-Biol., DE; Scharfberg, Peter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE

(73) Arzneimittelwerk Dresden GmbH, O - 8122 Raddeburg DE

(64) Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 3-Aminopyrrolen

(55) Antikonvulsivum; Analgetikum; Arzneimittel;  
ZNS-Wirksamkeit; 3-Aminopyrrole; Herstellung;  
Cyclisierung; Trimethiniumsalze; Ausgangsstoffe

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von  
N-substituierten 3-Aminopyrrolen der allgemeinen Formel I,  
die größtenteils neu sind und bisher in dieser Stoffklasse  
unbekannte pharmakologische Eigenschaften,  
insbesondere antikonvulsive beziehungsweise analgetische  
Wirkung, besitzen. Die Erfindung verfolgt das Ziel,  
größtenteils neue N-substituierte 3-Aminopyrrole,  
insbesondere solche mit in dieser Stoffklasse bisher  
unbekannten antikonvulsiven oder analgetischen  
Eigenschaften zu entwickeln. Erfindungsgemäß werden  
N-substituierte 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I  
durch Cyclisierung von Trimethiniumsalzen erhalten. Die  
Verbindungen besitzen ausgesprochene antikonvulsive und  
auch analgetische Wirkung. Formel I



## Patentansprüche:

## 1. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten S-Aminopyrrolen der allgemeinen Formel I,



in der

$R^1$  für Wasserstoff, ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, ein Acyl, Alkoxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder ein Amino-thiocarbonyl,

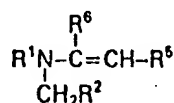
$R^2$  für Wasserstoff, Formyl, Acyl, Oxycarbonyl, Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder Amino-thiocarbonyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, eine Cyano- oder Nitrogruppe,

$R^3$  für Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

$R^4$  gleich oder verschieden von  $R^3$  für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest oder  $R^3$  und  $R^4$  zusammen für eine Alkylbrücke, die auch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatome enthalten kann,

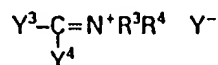
$R^5$  für einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

oder  $R^5$  und  $R^6$  zusammen für eine Alkylbrücke und  $R^6$  für Wasserstoff, einen Alkyl oder Arylrest oder ein Halogen steht, dadurch gekennzeichnet, daß ein Enamin der allgemeinen Formel II,



II

mit der für  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  und  $R^6$  beziehungsweise  $R^5/R^6$  erklärten Bedeutung mit einem Iminiumsalz der allgemeinen Formel III



III

mit der für  $R^3$  und  $R^4$  beziehungsweise  $R^3/R^4$  erklärten Bedeutung und in der  $Y^3$  und  $Y^4$  gleich oder verschieden Abgangsgruppen, wie beispielsweise Chlor, Aminogruppen, Alkylmercapto-, Trifloxy- oder Alkoxygruppen, und  $Y^-$  ein Säurerestanion, beispielsweise ein Halogenid, ein Sulfonat, ein Sulfat oder ein Triflat, darstellen, und gegebenenfalls mit einer Base umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Base beispielsweise ein Amin, ein Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder -hydrid, ein Alkalicarbonat oder ein Metallamid verwendet wird.

## Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 3-Aminopyrrolen. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen und chemischen Industrie sowie in der Humanmedizin einsetzbar.

## Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Eine antikonvulsive Wirkung an 3-Aminopyrrolen ist bisher nicht bekannt. Es ist beschrieben, daß 3-Aminopyrrole, die in 4-Stellung Aminocarbonyl- (DE 2605419) oder Carbonylgruppen (US 4 198 502) tragen als ZNS-wirksame Substanzen eingestuft wurden. Diese Wirkung ist konkret als sedierend und analgetisch benannt aber durch keinerlei Testergebnisse belegt. Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte durch Modifizierung von Aminopyrrolderivaten, die ihrerseits aus  $\alpha$ -Aminonitrilen und  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen gewonnen wurden (DE 2605419, DE 2439284, DE 2462987, DE 2462966, DE 2462963, GB 1 492 663,

US 4198502). Sechs Vertreter von 3-Morpholino-4-arylpyrrolcarbonsäureestern mit einem stark eingegrenzten Substituentenmuster sind durch Cyclisierung von 3-Alkoxy-carbonylmethylamino-2-arylthioacrylsäuremorpholiden hergestellt worden (A. Knoll, J. Liebscher: Khim. Geterosikl. Soedin. 1985, 628). Über eine pharmakologische Wirkung derartiger Verbindungen ist bisher nichts bekannt. 3-Amino-4-arylpyrrole, deren Aminogruppe jedoch unsubstituiert ist, wurden durch Reduktion zugehöriger 3-Nitropyrrole gewonnen (J. M. Tedder, B. Webster: J. Chem. Soc. 1960, 3270). 3-Amino-2,4-diphenylpyrrol entsteht bei der Kondensation von Phenacylamin mit sich selbst (S. Gabriel: Ber. dtsch. Chem. Ges. 41 [1908] 1127).

Die bekannten Verfahren beschreiben keine an der Aminogruppe substituierten 3-Amino-4-arylpyrrole, die eine antikonvulsive Wirkung besitzen. Die Substituentenvariabilität der bekannten Verfahren ist stark eingeschränkt.

Die bekannten Antikonvulsiva besitzen den Nachteil von unerwünschten Nebenwirkungen (z.B. Neurotoxizität).

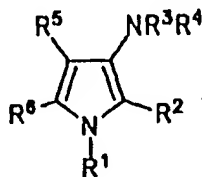
#### Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein Verfahren zu entwickeln, daß es gestattet, N-substituierte 3-Aminopyrrole mit in dieser Stoffklasse bisher nicht bekannten pharmakologischen Eigenschaften zugänglich zu machen.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Anfaß der Erfindung ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Herstellung von N-substituierten 3-Aminopyrrolen mit bisher in dieser Stoffklasse nicht bekannten pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit antikonvulsiver oder analgetischer Wirkung. Dabei wird angestrebt, geringere Nebenwirkungen, z. B. eine geringere Neurotoxizität, zu erreichen als bei den derzeit üblichen Antikonvulsiva.

Erfindungsgemäß, wird diese Aufgabe dadurch gelöst daß N-substituierte 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I,



in der

R¹ für Wasserstoff, ein unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, ein unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, ein Acyl, Alkoxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono- oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder ein Amino-thiocarbonyl,

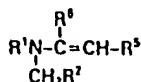
R² für Wasserstoff, Formyl, Acyl, Oxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, ein N-un-, N-mono oder N,N-disubstituiertes Aminocarbonyl oder Amino-thiocarbonyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest, eine Cyano- oder Nitrogruppe,

R³ für Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

R⁴ gleich oder verschieden von R³ für substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest oder R³ und R⁴ zusammen für eine Alkylbrücke, die auch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff als Ringatome enthalten kann,

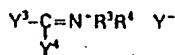
R⁵ für einen unsubstituierten oder substituierten Aryl- oder Hetarylrest

oder R⁵ und R⁶ zusammen für eine Alkylbrücke und R⁶ für Wasserstoff, einen Alkyl oder Arylrest oder ein Halogen steht, hergestellt werden durch Umsetzung eines Enamins der allgemeinen Formel II,



II

mit der für R¹, R², R³ und R⁴ beziehungsweise R⁵/R⁶ erklärten Bedeutung mit einem Iminiumsalz der allgemeinen Formel III



III

mit der für R³ und R⁴ beziehungsweise R³/R⁴ erklärten Bedeutung und in der Y³ und Y⁴ gleich oder verschieden Abgangsgruppen, wie beispielsweise Chlor, Aminogruppen, Alkylmercapto-, Trifloxy- oder Alkoxygruppen, und Y⁴ ein Säurerestanion, beispielsweise ein Halogenid, ein Sulfonat, ein Sulfat oder ein Triflat, darstellen, und gegebenenfalls mit einer Base, beispielsweise einem Amin, einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid oder -hydrid, einem Alkalicarbonat oder einem Metallamid umgesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind bis auf den 4-(p-Chlorphenyl)-3-morpholinopyrrol-2-carbonsäuremethylester, den 3-Morpholino-4-phenylpyrrol-2-carbonsäuremethylester und -ethylester, den 3-Morpholino-4-(p-tolyl)-pyrrol-2-carbonsäuremethyl und -ethylester sowie den 4-(p-Anisyl)-3-morpholinopyrrol-2-carbonsäuremethylester neu. Die

erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen im Test in verschiedenen Krampfmodellen eine hohe antikonvulsive Wirkung, zeichnen sich durch geringe Toxizität und vor allem einen wesentlich höheren protektiven Index aus, als derzeit bekannte handelsübliche Antikonvulsiva. Die antikonvulsive Wirkung ist überraschend, da bisher generell bei 3-Aminopyrrolen keine solche Wirkung beschrieben ist. Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Granulate oder Lösungen unter Verwendung inerte, nicht-toxischer pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel.

Enamine der allgemeinen Formel II lassen sich in bekannter Weise aus entsprechenden Carbonylverbindungen und Aminen herstellen.

Die Erfindung soll nachstehend an einigen Ausführungsbeispielen erläutert werden.

#### Ausführungsbeispiele

##### Beispiel 1

Synthese von N-substituierten 3-Aminopyrrolen der allgemeinen Formel I

Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten N-substituierten 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

##### Variante A

Eine Mischung von 10 mmol Enamin der allgemeinen Formel II, 12 mmol Iminiumsalz der allgemeinen Formel III mit  $Y^2 = Y^4 = Y = Cl$  und 20 ml Methylenchlorid wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden 4 ml Triethylamin zugegeben. Nach nochmaligem 2stündigem Erhitzen unter Rückfluß wird die erkaltete Mischung auf Eis gegossen. Das Endprodukt wird abgesaugt und umkristallisiert.

##### Variante B

Eine Mischung von 10 mmol Enamin der allgemeinen Formel II, 12 mmol Iminiumsalz der allgemeinen Formel III ( $Y^2 =$  Ethylmercapto,  $Y^4 =$  Methylmercapto und  $Y =$  Methylsulfat), 15 ml Acetonitril und 4 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen wird 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf das halbe Volumen eingoengt und mit wenig Wasser versetzt. Das 3-Aminopyrrol der allgemeinen Formel I wird abgesaugt, mit etwas Wasser gewaschen und umkristallisiert.

##### Variante C

Eine Lösung von 10 mmol Enamin der allgemeinen Formel II, 10 mmol Iminiumsalz der allgemeinen Formel III mit  $Y^2 =$  Morpholino und  $Y^4 = Cl$ , und  $Y =$  Chlorid in 10 ml Acetonitril wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe einer aus 0,5 g Natrium und 6 ml Ethanol hergestellten Natriumalkoholatlösung wird noch 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen, und neutralisiert. Das Endprodukt wird abgesaugt und umkristallisiert.

Tabelle 1: Die nach den verschiedenen Varianten hergestellten 3-Aminopyrrole der allgemeinen Formel I

Lfd. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Schmp. °C	Ausb./ Variante %
I-1	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	136-137 (Methanol)	38/B
I-2	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	179-181 (Methanol)	47/A
I-3	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	Öl	45/A
I-4	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	80-88 (Methanol)	34/C
I-5	CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	97-98 (Methanol)	32/A
I-6	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	192-193 (Methanol)	41/C
I-7	H	COCH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	172-173 (Methanol)	29/B
I-8	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	192-194 (Ethanol)	26/B
I-9	H	CHO	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	208-210 (Methanol)	29/A
I-10	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NCO-fur-2-yl		4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	234-238 (Acetonitril)	/A

##### Beispiel 2

Bestimmung des Schutzes gegen den maximalen Elektrokrampf (MEK)

Durch elektrische Reizung der Vorderpfoten mit einem TUR-Reizstromgerät, Typ RS 12 (Impulsfrequenz 35 Hz, Impulsbreite 20 ms, Tastverhältnis 1:1, Gruppendauer zwischen 400 und 600 ms, Stromstärke der Rechteckimpulse 50 mA) wird bei Mäusen mit einem Gewicht von 18-22 g KM ein Streckkrampf der Hinterextremitäten ausgelöst.

Antikonvulsiva schützen die Tiere vor dem maximalen Elektrokrampf.

Ergebnisse:

Verbindung I-6: bei i.p.-Gabe:  $ED_{50} = 3,9 \cdot 10^{-5}$  mol/kg

bei p.o.-Gabe:  $ED_{50} = 4,5 \cdot 10^{-5}$  mol/kg

Verbindung I-3: bei i.p.-Gabe:  $5 \cdot 10^{-4}$  mol/kg; 70%

Vergleichswerte: „Carbamazepin“: Bei i.p.-Gabe:  $LO_{50} = 4,3 \cdot 10^{-5}$  mol/kg

**Beispiel 3****Bestimmung der Wirkung im pentetrazolinduzierten Krampf**

Durch intravenöse Injektion in der Schwanzvene von Mäusen (18–22 g KM) tritt sofort ein Streckkrampf der Hinterextremitäten auf. Die Unterdrückung dieses Krampfbildes gilt als Kriterium für einen antikonvulsiven Effekt der getesteten Substanzen.

**Ergebnisse:**

Verbindung I-6: bei i.p.-Gabe:  $ED_{50} = 4,5 \cdot 10^{-4}$  mol/kg  
 bei p. o.-Gabe:  $ED_{50} = 1,5 \cdot 10^{-4}$  mol/kg

**Beispiel 4****Bestimmung der Krampfschwelle**

Durch Infusion von 100mg/kg Pentetrazol

(Infusionsgeschwindigkeit von 36ml/h) über die Schwanzvene treten als erstes klonische Krämpfe (myoclonische Zuckungen) bei Mäusen (18–22 g KM) auf. Die Verlängerung der Infusionsdauer (in s) bis zum Auftreten der Krämpfe im Vergleich zu Kontrolltieren gilt als Erhöhung der Pentetrazolkrampfschwelle und somit als antikonvulsiver Effekt der getesteten Substanzen.

**Ergebnisse:**

Verbindung I-5: i. p. bei  $5 \cdot 10^{-4}$  mol/kg: 20,4% Erhöhung der Krampfschwelle  
 Verbindung I-4: i. p. bei  $5 \cdot 10^{-4}$  mol/kg: 19,4% Erhöhung

**Beispiel 5****Bestimmung der orientierenden letalen Dosis**

Mäuse (18–22 g KM) erhalten die zu prüfenden Substanzen in Dosierungen von  $5 \cdot 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  und  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/kg i. v. 24 Stunden post applicationem wird die Letalität der Tiere bestimmt.

**Ergebnisse:**

Verbindung I-8: oLD größer als  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/kg

**Beispiel 6****Bestimmung der analgetischen Wirkung mit dem Hot Plate Test**

Mäuse (18–22 g KM) werden 30 min nach Gabe der Testsubstanzen auf die Heizplatte (hot plate) von 56°C gesetzt, und es wird die Reaktionszeit auf diesen thermischen Schmerzreiz bestimmt. Eine Verlängerung der Reaktionszeit von substanzbehandelten Tieren im Vergleich zu Kontrolltieren wird als analgetischer Effekt gewertet.

**Ergebnisse:**

Verbindung I-2: p. o. bei  $10^{-3}$  mol/kg: 90% Hemmung (30 min p. a.)

**Vergleichswert:**

Analgin 55% Hemmung

**Beispiel 7****Bestimmung der analgetischen Wirkung mit dem Essigsäure-writhing Test**

Durch i. p. Gabe von 0,6%iger Essigsäure werden bei Mäusen (18–22 g KM) Bauchdeckenkrämpfe (writhings) ausgelöst. Als Maß für die Wirkstärke einer Substanz dient die Reduktion der Zahl der writhing-Reaktionen behandelter Tiere im Vergleich zur Kontrollgruppe. Neben analgetisch wirksamen Verbindungen senken auch verschiedene ZNS-wirksame Verbindungen die writhings.

**Ergebnisse:**

Verbindung I-2: p. o. bei  $10^{-3}$  mol/kg 71,3% Hemmung

**Vergleichswert:**

Analgin: p. o. bei  $10^{-4}$  mol/kg 50% Hemmung

**Beispiel 8****Bestimmung der Neurotoxizität mit dem Drehstabmodell**

Trainierte Mäuse (18–22 g KM) werden nach Substanzapplikation für 1 min auf den Drehstab (5 Umdrehungen/min) gesetzt. Als Maß für eine Substanzwirkung gilt das vorzeitige Herunterfallen vom Drehstab. Der protektive Index ergibt sich als Quotient von  $TD_{50}/ED_{50}$  MEK.

**Ergebnis:**

Verbindung I-6:  $TD_{50} = 1,4 \cdot 10^{-3}$  mol/kg; protektiver Index = 36

**Vergleichswert:**

Carbamazepin:  $TD_{50} 2,2 \cdot 10^{-4}$  mol/kg

Protektiver Index = 5,1

**Beispiel 9****Applikationsformen**

Für die Applikation werden unter anderem folgende Rezepturen vorgeschlagen:

**Kapseln**

3-Aminopyrrol der allgemeinen Formel I wird in der erforderlichen Menge in Polyethylenglykol suspendiert und in eine

Gelatinemischung der Zusammensetzung

Gelatine	1 Gewichtsteil
Glycerol	5 Gewichtsteile
Wasser	2 Gewichtsteile

eingearbeitet.

**Kapseln**

Es wird eine Mischung mit folgenden Bestandteilen hergestellt:

Lactose	5 Gewichtsteile
Kartoffelstärke	5 Gewichtsteile
Magnesiumstearat	1 Gewichtsteil

Diesem Gemisch wird die entsprechende Menge der Substanz der allgemeinen Formel I zugesetzt.  
Die vorgenannten Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie einzuschränken. Es sind weitere Zubereitungen als  
Dragées, Tabletten, Lutschbonbons, Granulat, Pulver, wäßrige Suspension, Sirup und dergleichen möglich.